BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
7 de Febrero de 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/10144 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 267/00

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/MX00/00030

(22) Fecha de presentación internacional:
25 de Julio de 2000 (25.07.2000)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(71) Solicitantes *(para todos los Estados designados salvo US)*: **LABORATORIO SILANES, S.A. DE C.V.** [MX/MX]; Amores #1304, Col. Del Valle, Mexico, D.F. 03100 (MX). **INSTITUTO DE INVESTIGACION EN QUIMICA APLICADA S.C** [MX/MX]; 54 Sur #9, Col. CIVAC, Jiutepec, Mor 62550 (MX).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes *(para US solamente)*: **DE LA TORRE GARCIA, Juan Antonio** [MX/MX]; Calle Coco Plumoso #83, Col. Residencial La Palma, Jiutepec, Mor 062573 (MX). **FRANCO ANDRADE, Fidencio** [MX/MX]; Adrián Castrejón #76, Col. San Pedro Xalpa, Mexico, D.F. 02710 (MX). **LARA OCHOA, José Manuel, Francisco** [MX/MX]; Avándaro #49, Col. Vergel de Coyoacán, Del. Tlalpan, Mexico, D.F. 14340 (MX).

(74) Mandatarios: **LOPEZ SILANES PEREZ, Juan**; Amores #1304, Col. del Valle, Mexico, D.F. 03100 etc. (MX).

(81) Estados designados *(nacional)*: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados designados *(regional)*: patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— *con informe de búsqueda internacional*

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: SINGLE-STEP PROCESS FOR PREPARING 7,16-DEOXY-2-AZA-10-O-CLADINOSIL-12-O-DESOSAMINIL-4,5-DIHYDROXI-6-ETHYL-3,5,9,11,13,15-HEXAMETHYLBICYCLE (11.2.1)HEXADECA-1(2)-EN-8-ONA AND OBTAINING A NEW FORM OF 9-DESOXO-9A-METHYL-9A-AZA-9A-HOMOERYTHROMYCIN A

(54) Título: PROCESO PARA LA PREPARACION EN UN SOLO PASO DE 7,16-DIOXA-2-AZA-10-O-CLADINOSIL-12-O-DESOSAMINIL-4,5-DIHIDROXI-6-ETIL-3,5,9,11,13,15-HEXAMETILBICICLO[11.2.1]HEXADECA-1(2)-EN-8-ONA Y OBTENCION DE UNA FORMA NUEVA DE 9-DESOXO-9a-AZA-9a-METIL-9a-HOMOERITROMICINA A

(57) Abstract: The invention relates to an improved method for preparing 7,16-deoxy-2-aza-10-O-cladinosil-12-O-desosaminil-4,5-dihydroxi-6-ethyl-3,5,9,11,13,15-hexamethylbicycle[11.2.1]hexa-deca-1(2)-en-8-ona from erythromycin A, wherein said compound is obtained from erythromycin A with high yields and under soft and adequate production conditions in a single-step process. Transformation of erythromycin A into an intermediate compound called 6,9-iminoether, which is obtained in a single step, is carried out by forming "in situ" mesitylenesulfonyloxime from erythromycin, which undergoes Beckmann's transposition in the presence of a base in aqueous acetone thus giving rise to the iminoether with the aid of the hydroxyl in position 6 of the macrolide ring. Said intermediate compound is transformed into the antibiotic called 9-deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A, which is obtained by appropriate precipitation in hexane. A novel form with an anhydrous crystalline structure and physical properties differing from those of forms known to date is thus obtained.

(57) Resumen: Proceso mejorado para la preparación de 7,16-dioxa-2-aza-10-O-cladinosil-12-O-desosaminil-4,5-dihidroxi-6-etil-3,5,9,11,13,15-hexametilbiciclo[11.2.1]hexa-deca-1(2)-en-8-ona a partir de eritromicina A, la cual consiste en obtenerla en un solo paso a partir de la eritromicina A, en buen rendimiento y bajo condiciones suaves y adecuadas para su producción. La transformación de la eritromicina A, hasta un compuesto intermediario, denominado 6,9-iminoéter, el cual se obtiene en un solo paso, se realiza a través de la formación "in situ" de la mesitilensulfoniloxima de la eritromicina, la cual en presencia de una base en acetona acuosa sufre una transposición de Beckmann, dando lugar al iminoéter, por asistencia del hidroxilo en posición 6 del anillo macrólido; este intermediario, es transformado al antibiótico denominado 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, el cual es obtenido por precipitación apropiada en hexano, lográndose así una forma novedosa correspondiente con una estructura cristalina anhidra, con características físicas diferentes a las de las formas hasta ahora conocidas.

WO 02/10144 A1

— *con reivindicaciones modificadas y declaración*

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN EN UN SOLO PASO DE 7,16-DIOXA-2-AZA-10-O-CLADINOSIL-12-O-DESOSAMINIL-4,5-DIHIDROXI-6-ETIL-3,5,9,11,13,15-HEXAMETILBICICLO[11.2.1]HEXADECA-1(2)-EN-8-ONA Y OBTENCION DE UNA FORMA NUEVA DE 9-DESOXO-9a-AZA-9a-METIL-9a-HOMOERITROMICINA A.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención consiste en la formación en un solo paso de un producto intermedio denominado 6,9-iminoéter a partir de eritromicina, que se transforma a una forma nueva y valiosa de azitromicina, la cual se recupera mediante su precipitación en hexano.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El antibiótico con nombre de la IUPAC 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A y nombre genérico azitromicina, es un bactericida de amplio espectro derivado de la eritromicina A. Difiere estructuralmente de ésta última por la inserción de un nitrógeno metilado en la posición 9a en el anillo de la lactona, para crear un macrólido de 15 miembros. La modificación estructural mejora significativamente la potencia del antibiótico contra bacterias de pared celular defectuosa como son Myocoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, etc. o contra el complejo Mycobacteria avium. Así también favorece se alcancen mayores concentraciones del antibiótico en el organismo.

La azitromicina fue descubierta por Kobrehel y colaboradores y patentada primero en Yugoeslavia, con el número P592/81 y posteriormente en Bélgica, con el número 892357. Mismas en las que fue denominada N-metil-11-aza-10-desoxo-10-dihidroeritromicina A. La secuencia de reacciones

reportada en la literatura para transformar la eritromicina A (1) en azitromicina (5) consta de 4 pasos principales, ilustrados en la Figura 1, los cuales de manera general se describen a continuación:

a) Formación de la oxima (2)

A partir de la eritromicina A (1), mediante su reacción con clorhidrato de hidroxilamina en metanol.

b) Transposición de Beckmann de la oxima (2)

La participación intramolecular del grupo 6-hidroxi vecino se observa cuando la transposición de Beckmann se lleva a cabo a 0°C con cloruro de p-toluensulfonilo en acetona acuosa, dando como producto el 6,9-iminoeter (3). Este iminoéter (3) y el proceso para su obtención ha sido descrito en las patente mundial 26,758 y en la patente europea 0,137,132. En la patente estadounidense 4,328,334 este iminoéter es erróneamente asignado con la estructura de una lactama obtenida por la transposición de Beckmann a partir de la oxima de la Eritromicina A (1).

c) Reducción del iminoéter (3)

La reducción del iminoéter (3) hasta la amina secundaria (4) con borohidruro de sodio en metanol (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1986, 1881; *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7479-7481) o por hidrogenación catalítica en presencia de dióxido de platino y ácido acético como disolvente (*Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3025).

d) Metilación reductiva de la amina secundaria (4) para obtener la Azitromicina (5)

Este proceso se encuentra descrito en la patente estadounidense 4,517,359 y en *J. Chem. Res*, 1988, 132. Básicamente es la reacción de

Escheweiler-Clarke y utiliza para esta metilación formaldehído en ácido acético ó bien formaldehído y ácido fórmico en tetracloruro de carbono o cloroformo (Figura 1). Estas reacciones como están descritas presentan como principal inconveniente la formación de algunas impurezas de reacción, como es el caso de la formamida derivada de la amina 9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A.

Recientemente se describió un método alternativo en el cual el iminoéter (3), puede ser reducido y el producto obtenido subsecuentemente sometido a una metilación reductiva en presencia de formaldehído y un metal noble como catalizador, sin necesidad de aislar el intermediario (Figura 1). Bajo estas condiciones se obtiene la Azitromicina con buena pureza y buen rendimiento, en un solo paso, a partir del iminoéter (3) (patente europea 0,879,823 A 1).

Estudios para la elucidación estructural de la Azitromicina han puesto de manifiesto dos formas cristalinas, correspondientes con la forma monohidratada y la dihidratada (*J. Chem. Res.* 1988, 132). Asimismo, en la patente PCT EUA 87/01612 le atribuyen a la azitromicina patentada por Kobrehel y colaboradores (patente Yugoeslava P592/81, patente belga 892357 y patente estadounidense 4,517,359) corresponder con la forma amorfa.

Es objeto de la presente invención proporcionar un camino alterno a los ya conocidos, para formar en un solo paso el intermediario 6,9-iminoéter a partir de eritromicina, para obtener 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, lo cual es una mejora evidente a los métodos de preparación existentes.

Un objeto más de la presente invención consiste en preparar una forma novedosa de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A con características físicas diferentes a las encontradas hasta ahora.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Todos los métodos reportados hasta la fecha para la preparación de azitromicina (5), involucran la formación de la oxima (2), de la eritromicina A (Figura 1), mediante el tratamiento de la eritromicina con clorhidrato de hidroxilamina y una base, en metanol a temperatura de reflujo y un tiempo mínimo de 10 horas. Esta oxima es aislada, purificada y posteriormente sometida al rearreglo de Beckmann para obtener el intermediario (3)(Figura 1), en acetona acuosa en presencia de cloruro de p-toluensulfonilo y base durante 2 horas a 5ºC y 2 horas más a temperatura ambiente. Lo novedoso de esta invención consiste en que se prepara el iminoéter (3) en un solo paso (Figura 2), a partir de la Eritromicina A (1), lo cual es operativo y económicamente más factible que los métodos citados. La reacción que se describe en esta invención consiste en tratar a una solución de Eritromicina A (1), en acetona con O-mesitilensulfonilhidroxilamina (MSH), para formar "in situ" la mesitilensulfoniloxima de la Eritromicina A, la cual al ser tratada con una base acuosa (bicarbonato de sodio) a 0ºC, lleva a cabo un rearreglo de Beckmann, dando lugar al intermediario 6,9-iminoéter (3) (Figura 2). Las condiciones de reacción son suaves, con tiempos cortos y el reactivo utilizado en esta transformación (MSH) se prepara fácilmente según se describe en *Tetrahedron lett.* No. 40, p. 4133-4135 (1972). También el método descrito en la presente invención es escalable a cantidades propias para una preparación a nivel industrial. Una vez preparado el intermediario (3) (Figura 2), es posible obtener la azitromicina (5) por una reducción catalítica seguida por una subsecuente metilación reductiva, según técnicas usuales existentes en la literatura (ver por ejemplo M. Hudlický, Reductions in Organic chemistry, 2ª ed. , ACS monograph 188, 1996 ó S.H. Pine y B.L. Sánchez, J. Org. Chem. 36, 829-832 (1971)).

A continuación se describe el procedimiento de producción del compuesto intermediario (3), denominado 7,16-dioxa-2-aza-10-O-cladinosil-12-O-

desosaminil-4,5-dihidroxi-6-etil-3,5,9,11,13,15-hexametilbiciclo[11.2.1] hexadeca-1(2)-en-8-ona, de acuerdo al siguiente ejemplo:

Una solución de eritromicina A (6.0 g., 0.082 mol), en 30 ml. de acetona, bajo atmósfera de N_2, se enfrió a 0°C y se le adicionaron 1.62g. (1.05 eq.) de O-(mesitilensulfonil)hidroxilamina (MSH). Se continuó la agitación a 0°C durante 5 minutos y después se dejó subir la temperatura hasta la ambiente, continuando la agitación una hora más. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se adicionó gota a gota una solución de 2.75 g. (0.032 mol) de bicarbonato de sodio en 30 ml. de agua, manteniendo la temperatura interna entre 0 y 5°C; el tiempo de adición fue de 30 minutos; terminada la adición se dejó subir la temperatura hasta la ambiente y se continuó agitando 2 horas más. Finalmente la acetona se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a un pH de 5.5 con HCl 2N. Esta fase se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2 (20 ml.). La extracción se repitió a pH de 6.0 (2 x 20 ml.) y finalmente a pH 8.0 (3 x 20 ml.). Los extractos de pH 8.0 se secaron con carbonato de potasio y se evaporaron a sequedad obteniéndose 4.48 gramos (75%) del compuesto (3). El iminoeter (3) obtenido se reduce por hidrogenación catalítica en Níquel Raney W6 el cual contiene de 10% a 11% de aluminio, bajo una presión de 85 bars. La amina cíclica así obtenida se aísla y se disuelve en cloruro de metileno para ser sometida a una metilación reductiva usando ácido fórmico al 88%, formaldehído al 33% y formiato de sodio (S.H. Pine y B.L. Sanchez, J. Org. Chem. 36, 829-832 (1971)). La reacción ocurre a una temperatura de 80^0 C durante 24 horas. Al término de la reacción se ajusta el pH a 8 con NaOH y se separa la fase orgánica. La capa acuosa se extrae varias veces con cloruro de metileno, se juntan los extractos con la capa orgánica, se seca con algún agente desecante como sulfato de sodio, se evapora el cloruro de metileno y el sólido obtenido se lava con agua y se seca a la estufa. El sólido se disuelve en hexano y bajo condiciones apropiadas de reflujo precipita un sólido blanco cristalino el cual, por Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C, protónica, y espectrometría de masas se identifica como el compuesto 9-

desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Desplazamientos químicos característicos del espectro de $^{13}C(CDCl_3)$ son: 178.9 ppm, 149.9 ppm, 102.8 ppm, 94.3 ppm, 83.18 ppm (el espectro se presenta en la Figura 3). El peso molecular determinado por espectrometría de masas es de 748, siendo el patrón de fragmentación consistente con el de una molécula de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (el espectro de masas se muestra en la Figura 4).

El punto de fusión del cristal obtenido, determinado por el método de Fisher Jones, es de 188^0 C a 189^0 C. Por Análisis Térmico Diferencial de Barrido se obtiene una endoterma a 187.7^0 C. La gráfica correspondiente se muestra en la Figura 5. La determinación de la rotación específica da un valor de –0.36 (1% en $CHCl_3$). Estos parámetros obtenidos son claramente diferentes a los valores encontrados para otras formas, hasta ahora patentadas de azitromicina. Así se tiene que la azitromicina reportada por Kobrehel y colaboradores (patente yugoslava 592/81, patente belga 892357, patente estadounidense 4,517,359, patente mexicana 9100364) tiene un punto de fusión de 113^0 C a 115^0 C y su rotación específica es de –37.0 (1% en $CHCl_3$). La azitromicina patentada por Bright (patente estadounidense 4474768), tiene un punto de fusión de 142^0 C (la forma recristalizada) y, la azitromicina cristalina dihidratada tiene (patente PCT/ EUA 87/0612 y patente mexicana 176627) un punto de fusión de 125^0 C y una rotación específica de –41.4 (1% en $CHCl_3$).

El espectro de infrarrojo del nuevo cristal tiene en la región de 3000 cm^{-1} a 3700 cm^{-1} cuatro señales de mediana intensidad situadas aproximadamente a 3600 cm^{-1}, 3553 cm^{-1}, 3375 cm^{-1} y 3075 cm^{-1}. Por lo contrario, no muestra la señal intensa reportada para la forma dihidratada (patente PCT/EUA 87/01612) situada en 3488 cm^{-1}, ni las situadas en 2089 cm^{-1} y 1644 cm^{-1}. En cambio, el espectro del nuevo cristal, muestra dos señales alrededor de 2365 cm^{-1}. El espectro de infrarrojo del cristal obtenido se muestra en la Figura 6.

La determinación del agua presente en el nuevo cristal, por el método de Karl Fisher, da un valor de 0.65%. Por análisis termogravimetrico se obtiene una pérdida de peso igual a 0.6%, por calentamiento hasta 200^0 C a una velocidad de 30^0 C/minuto. En la Figura 7 se muestra la gráfica obtenida por este método. Estos resultados indican que el agua presente en la muestra corresponde con humedad absorbida del ambiente, pero no con agua de hidratación (definida esta como moléculas de agua que forman parte de la red cristalina), ya que el mínimo teórico correspondiente con una molécula de agua de hidratación sería de 2.35% del peso total. Esta conclusión, de que el incremento de peso sea solo de humedad, se corrobora con el análisis elemental realizado sobre esta muestra, obteniéndose la relación: C 60.59 %, H 10.06 %, N 3.65 %, O 25.77%, que corresponde con la fórmula condensada $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$.

Con base en las caracteristicas físicas determinadas para el nuevo cristal se concluye que la nueva forma física es claramente diferente en sus propiedades físicas de las formas de azitromicina hasta ahora patentadas. Con propósito de confirmar esta conclusión se elucidó la estructura por difracción de rayos X de monocristal, obteniéndose que corresponde con la forma cristalina anhidra, con un sistema cristalino tetragonal y un grupo espacial $P4_22_12$. Estos y otros datos cristalinos del análisis de difracción realizado se comparan en la Tabla 1 con los datos reportados para la forma cristalina dihidratada (J. Chem. Res.152-153(1988)). En la Figura 8 se muestra la estructura molecular de la azitromicina cristalina anhidra y en la Figura 9 se ilustra la red cristalina correspondiente.

Conforme con las definiciones existentes (por ejemplo ver J.P. Glisker, Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists, VCH publishers, 1994, pag. 657 y H.G. Brittain, Physical Characteristics of Pharmaceutical Solids, Marcel Dekker, Inc., 1995, pag. 108), las formas físicas hidratadas de azitromicina, reportadas en la patente estadounidense 4474768 y en la PCT/EUA 87/01612, son formas pseudopolimorfas de la forma cristalina

anhidra aquí obtenida, mientras que la forma física reportada por Kobrehel y colaboradores (patente yugoslava 592/81, patente belga 892357, patente estadounidense 4,517,359, patente mexicana 9100364), de acuerdo la patente PCT/EUA 87/01612, corresponde con la forma amorfa.

TABLA 1.- DATOS CRISTALINOS DE LA FORMA CRISTALINA ANHIDRA DE LA AZITROMICINA Y COMPARACION CON LOS DATOS REPORTADOS PARA LA FORMA CRISTALINA DIHIDRATADA.

	ANHIDRA	DIHIDRATADA
SISTEMA CRISTALINO	TETRAGONAL	ORTOROMBICO
GRUPO ESPACIAL	$P4_22_12$	$P2_12_12_1$
CONSTANTES DE CELDA	a = 14.452 A^0	a = 17.86 A^0
	b = 14.452 A^0	b = 16.889 A^0
	c = 41.645 A^0	c = 14.752 A^0
Volumen	8698 A^{03}	4449.8 A^{03}
Densidad Calculada	1.144 g/cm^3	1.177 g/cm^3
λ (Cu-Kα)	1.5418 A^0	1.5418 A^0
Número de Reflexiones	3412	3846
R	0.0546	0.077

La forma física aquí obtenida, además de ser novedosa, tiene características físicas que la hacen útil para la preparación de formulaciones farmacéuticas, con ventajas importantes frente a las formas hasta ahora existentes. Así, en la patente PCT/EUA 87/0612 se indica que las formas reportadas por Kobrehel y colaboradores (patente yugoslava 592/81, patente belga 892357,

patente estadounidense 4,517,359, patente mexicana 9100364) y por Brigth (patente estadounidense 4474768) son altamente higroscópicas, lo que dificulta seriamente la elaboración de preparaciones farmacéuticas. En cambio, la forma cristalina anhidra aquí obtenida cuando se expone al medio ambiente a una humedad relativa de 45%, durante diez días, incrementa su contenido de humedad solo en 0.55%; mientras que una muestra de referencia de la azitromicina dihidratada, durante el mismo lapso de tiempo, incrementa su humedad en 1%. Estos datos indican la estabilidad de la azitromicina cristalina anhidra frente a la humedad, la cual la hace útil para la elaboración de preparaciones farmacéuticas y ventajosa frente a otras formas más higroscópicas.

Con propósito de probar el comportamiento de la azitromicina cristalina anhidra en la elaboración de preparaciones farmacéuticas, se formularon y se elaboraron tabletas de 500 miligramos de azitromicina, con un peso total de un gramo. A estas tabletas se les determinó su perfil de disolución, el cual se comparó con el perfil de disolución de tabletas elaboradas con la misma formulación pero con azitromicina dihidratada. El medio de disolución y el procedimiento seguido fue similar al indicado para cápsulas en la Farmacopea de los Estados Unidos 2000, pagina 186. Los valores de disolución obtenidos para las tabletas elaboradas con azitromicina cristalina anhidra fueron significativamente mayores que los correspondientes a la forma dihidratada. Esta propiedad hace que la forma cristalina anhidra aquí reportada tenga ventajas de utilidad superiores a las de la forma dihidratada, ya que una mayor solubilidad de la preparación farmacéutica generalmente implica una mayor biodisponibilidad del fármaco y por lo tanto mayor eficacia terapéutica.

Las dos características antes descritas para la forma cristalina anhidra, de ser poco higroscópica y de que sus preparaciones farmacéuticas tengan una disolución adecuada, inclusive más solubilidad que la preparación equivalente de la forma dihidratada, hacen que la nueva forma cristalina aquí

reportada tenga utilidades ventajosas frente a las formas de azitromicina hasta ahora reportadas.

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito la presente invención, esta se considera una novedad, por lo que se reclama lo contenido en las siguientes cláusulas:

1. Proceso para la preparación en un solo paso de 7,16-dioxa-2-aza-10-O-cladinosil-12-O-desosaminil-4,5-dihidroxi-6-etil-3,5,9,11,13,15-hexametilbiciclo[11.2.1]hexadeca-1(2)-en-8-ona y obtención de una forma nueva de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, caracterizado porque para la preparación se deberá de constituir un intermediario en la síntesis, haciéndose reaccionar la eritromicina A en acetona, con la mesitilsulfonilhidroxilamina y la mezcla resultante se trata con bicarbonato de sodio acuoso para obtener el compuesto intermediario, que es el 6,9-iminoéter, dando como resultado un buen rendimiento y buena pureza.

2. Proceso para la preparación en un solo paso de 7,16-dioxa-2-aza-10-O-cladinosil-12-O-desosaminil-4,5-dihidroxi-6-etil-3,5,9,11,13,15-hexametilbiciclo[11.2.1]hexadeca-1(2)-en-8-ona y obtención de una forma nueva de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, en conformidad con la cláusula 1, caracterizado porque la solución de eritromicina en 30 ml de acetona, bajo atmósfera inerte; se enfría a 0°C y se le agrega 1.62g (1.05 eq) de O-(mesitilensulfonil)hidroxilamina (MSH); es agitado a 0°C en intervalos de 5 min., en seguida se eleva la temperatura; manteniéndose agitada por una hora más.

3. Proceso para la preparación en un solo paso de 7,16-dioxa-2-aza-10-O-cladinosil-12-O-desosaminil-4,5-dihidroxi-6-etil-3,5,9,11,13,15-hexametilbiciclo[11.2.1]hexadeca-1(2)-en-8-ona y obtención de una forma nueva de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, en conformidad con la cláusula 1 y caracterizado porque la mezcla obtenida se enfría de nuevo a 0°C, poniéndole gota a gota una solución de

bicarbonato de sodio, en una concentración de 0.032 mol en 30 ml. de agua, en un tiempo de 30 minutos; se mantiene la temperatura, por un intervalo que va de 0 a 5°C; se aumenta la temperatura y se mantiene agitando por dos horas más.

4. Proceso para la preparación en un solo paso de 7,16-dioxa-2-aza-10-O-cladinosil-12-O-desosaminil-4,5-dihidroxi-6-etil-3,5,9,11,13,15-hexametilbiciclo[11.2.1]hexadeca-1(2)-en-8-ona y obtención de una forma nueva de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, en conformidad con la cláusula 3, caracterizado porque para llegar al producto intermediario, denominado iminoéter, se procede de la siguiente manera: la acetona se evapora a presión reducida y el residuo se ajusta a pH 5.5 con HCl 2N; esta fase se extrae con CH_2Cl_2, la extracción se repite a pH 6.0 y a pH 8.0; los extractos de cada pH se combinan, se secan con K_2CO_3, evaporándose a sequedad; a pH 8.0 se aisla del compuesto intermediario, el iminoéter (3); que finalmente es transformado a 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.

5. Proceso para la preparación en un solo paso de 7,16-dioxa-2-aza-10-O-cladinosil-12-O-desosaminil-4,5-dihidroxi-6-etil-3,5,9,11,13,15-hexametilbiciclo[11.2.1]hexadeca-1(2)-en-8-ona y obtención de una forma nueva de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, en conformidad con las cláusulas de la 1 a la 4, por cristalización apropiada en hexano. Esta nueva forma corresponde con una estructura cristalina anhidra y muestra propiedades físicas características, que son diferentes a las propiedades físicas de las formas de azitromicina hasta ahora conocidas.

AMENDED CLAIMS

[received by the International Bureau on 02 March 2001 (02.03.01);
new claims 6, 7 and 8 added; remaining claims unchanged (3 pages)]

Having described the invention, we consider it to constitute an innovation, and hereby claim the provisions of the following clauses:

1. Single-step process for preparing 7,16-deoxy-2-aza-10-O-cladinosyl-12-O-desosaminyl-4,5-dihydroxy-6-ethyl-3,5,9,11,13,15-hexamethylbicyclo[11.2.1] hexadeca-1(2)-en-8-ona, and obtaining a new form of 9-deoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A, characterized by the fact that an intermediary must be constituted in the syntheses for its preparation, making it react with the erythromycin A in acetone with mesitylenesulfonylhydroxylamine, and the resulting mixture treated with aqueous sodium bicarbonate to obtain the intermediate compound, which is the 6,9-iminoether, which offers high yield and high purity.

2. Single-step process for preparing 7,16-deoxy-2-aza-10-O-cladinosyl-12-O-desosaminyl-4,5-dihydroxy-6-ethyl-3,5,9,11,13,15-hexamethylbicycle[11.2.1] hexadeca-1(2)-en-8-ona, and obtaining a new form of 9-deoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A, in accordance with clause 1, characterized by the fact that the solution of erythromycin in 30 ml of acetone under an inert atmosphere is cooled to 0°C and 1.62 g (1.05 equivalents) of O-(mesitylenesulfonyl)hydroxylamine (MSH) is added; the mixture is agitated at 0°C in 5 minute intervals after which the temperature is raised continuing to agitate it for another hour.

3. Single-step process for preparing 7,16-deoxy-2-aza-10-O-cladinosyl-12-O-desosaminyl-4,5-dihydroxy-6-ethyl-3,5,9,11,13,15-hexamethylbicycle[11.2.1] hexadeca-1(2)-en-8-ona, and obtaining a new form of 9-deoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A in accordance with clause one, characterized by the fact that the mixture obtained is again cooled to 0°C, adding a sodium bicarbonate solution in a concentration of 0.032 mol in 30 ml of water drop by drop over a 30

minute interval; the temperature is maintained for an interval ranging from 0 to 5°C, the temperature is increased and the mixture is agitated for additional two hours.

4. Single-step process for preparing 7,16-deoxy-2-aza-10-O-cladinosyl-12-O-desosaminyl-4,5-dihydroxy-6-ethyl-3,5,9,11,13,15-hexamethylbicycle[11.2.1] hexadeca-1(2)-en-8-ona, and obtaining a new form of 9-deoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A in accordance with clause 3, characterized by the fact that to arrive at the intermediate product, called iminoether, the following procedure is used: the acetone is evaporated under low pressure and the residue is adjusted to pH 5.5 with HCl 2N; this phase is extracted with CH_2Cl_2, extraction is repeated at pH 6.0 and pH 8.0; the extracts from each pH are combined, and dried with K_2CO_3, evaporating to dryness; at pH 8.0 the iminoether (3) is isolated from the intermediate compound, and finally transformed into 9-deoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A.

5. Single-step process for preparing 7,16-deoxy-2-aza-10-O-cladinosyl-12-O-desosaminyl-4,5-dihydroxy-6-ethyl-3,5,9,11,13,15-hexamethylbicycle[11.2.1] hexadeca-1(2)-en-8-ona, and obtaining a new form of 9-deoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A in accordance with clauses 1 through 4 by appropriate crystallization in hexane. This new form has an anhydrous crystalline structure and its physical properties are different from those of the forms of azithromycin known to date.

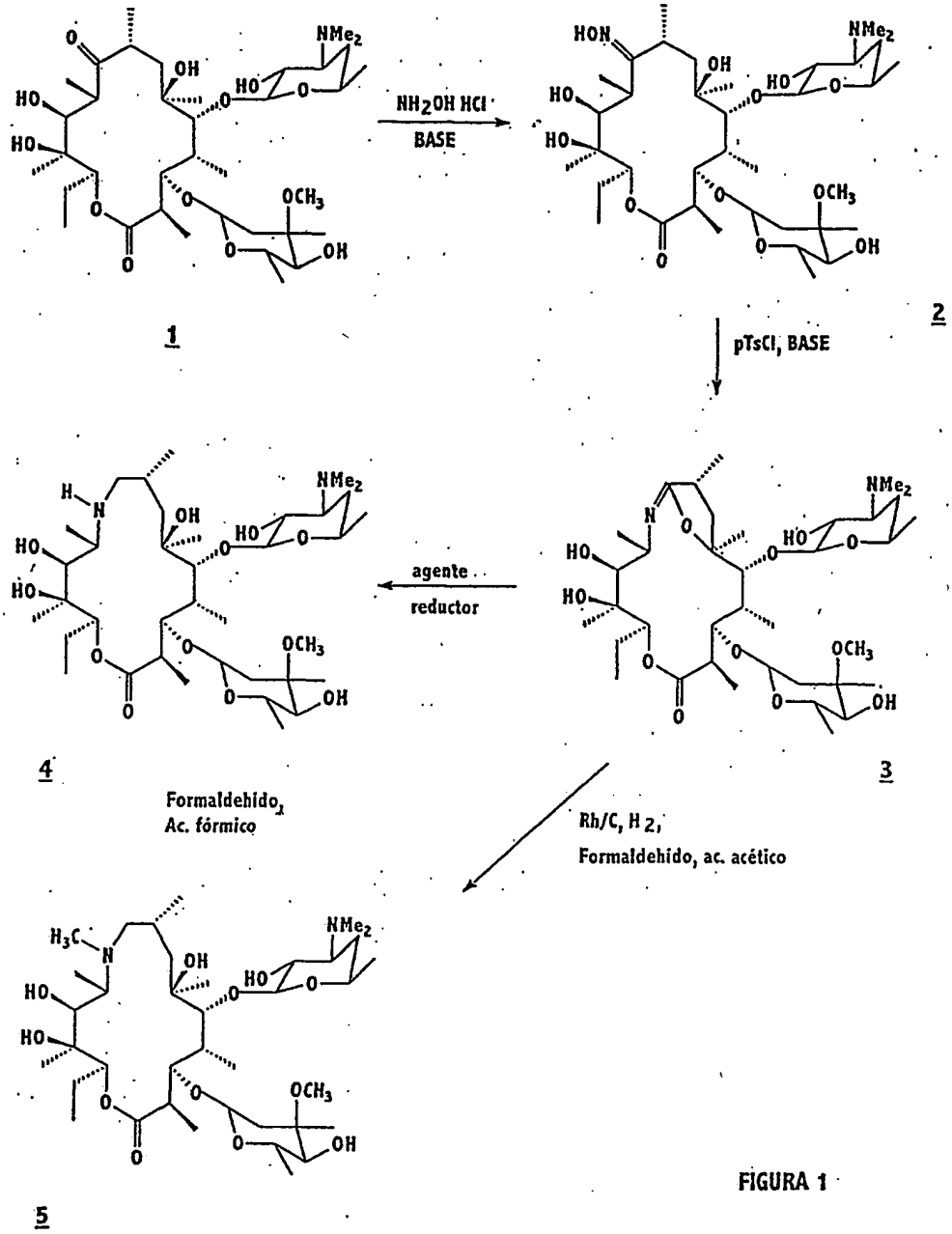
6. A compound having the anhydrous crystalline form of [2R-(2R*, 3S*, 4R*, 5R*, 8R*, 10R*, 11R*, 12S*, 13S*, 14R*)]-13-[(2, 6-Dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3, 4, 10-trihydroxy-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-heptamethyl-11-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one, or IUPAC name 9-deoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A.

7. In accordance with 6 the compound has the following physical properties: a) main chemical shifts determined by Nuclear Magnetic Resonance of C13 are: 178.9 ppm, 149.9 ppm, 102.8 ppm, 94.3 ppm, 83.18 ppm; b) the melting point is 188 ^{0}C to 189 ^{0}C; c) the scanning differential thermal analysis endotherm is at 187.7 ^{0} C; d) specific rotation – 0.36 (1 % in $CHCl_3$); e) infrared spectroscopy main signals are: 3650 cm^{-1}, 3600 cm^{-1}, 3553 cm^{-1}, 3375 cm^{-1}, 3075 cm^{-1}, 2950 cm^{-1}, 2945 cm^{-1}, 1750 cm^{-1}; f) X ray diffraction shows a tetragonal crystal system, space group $P4_22_12$, with cell constants a = 14.452 A^0, b = 14.452 A^0, c = 41.645 A^0 and volume 8698 A^{03}.

8. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of compound defined by claims 6 and 7 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

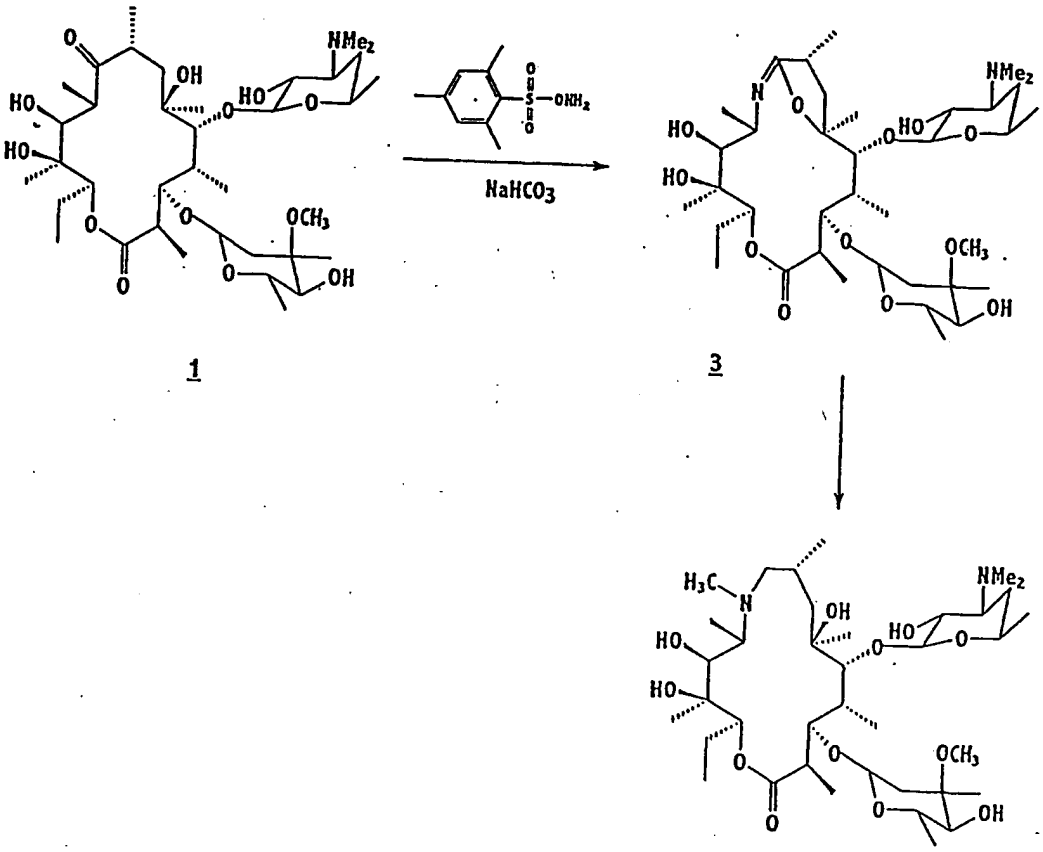
STATEMENT UNDER ARTICLE 19(1)

New claims 6, 7 and 8, added as amendments, permit to remark that the patent claim for a compound having the anhydrous crystalline form of [2R-(2R*, 3S*, 4R*, 5R*, 8R*, 10R*, 11R*, 12S*, 13S*, 14R*)]-13-[(2, 6-Dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3, 4, 10-trihydroxy-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-heptamethyl-11-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one, or IUPAC name 9-deoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A. This compound has intrinsic physical properties described in claim 7, which confers advantages to prepare pharmaceutical compositions suitable to be used as a commercial drug.



1 2 3 4 5

FIGURA 1



1

3

5

AZITROMICINA

FIGURA 2

FIGURA 3

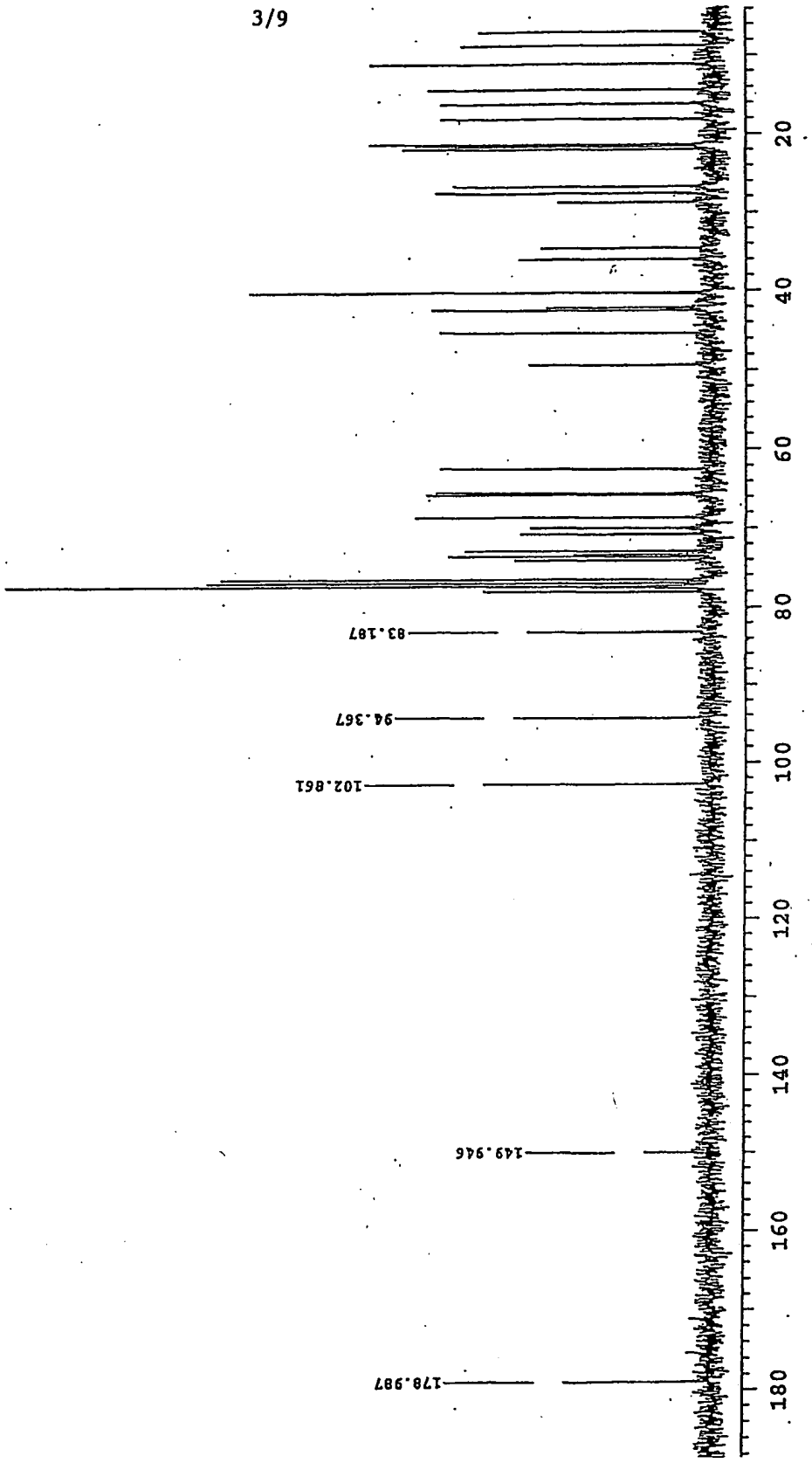

178.987
149.946
102.861
94.367
83.187
20
40
60
80
100
120
140
160
180

FIGURA 4

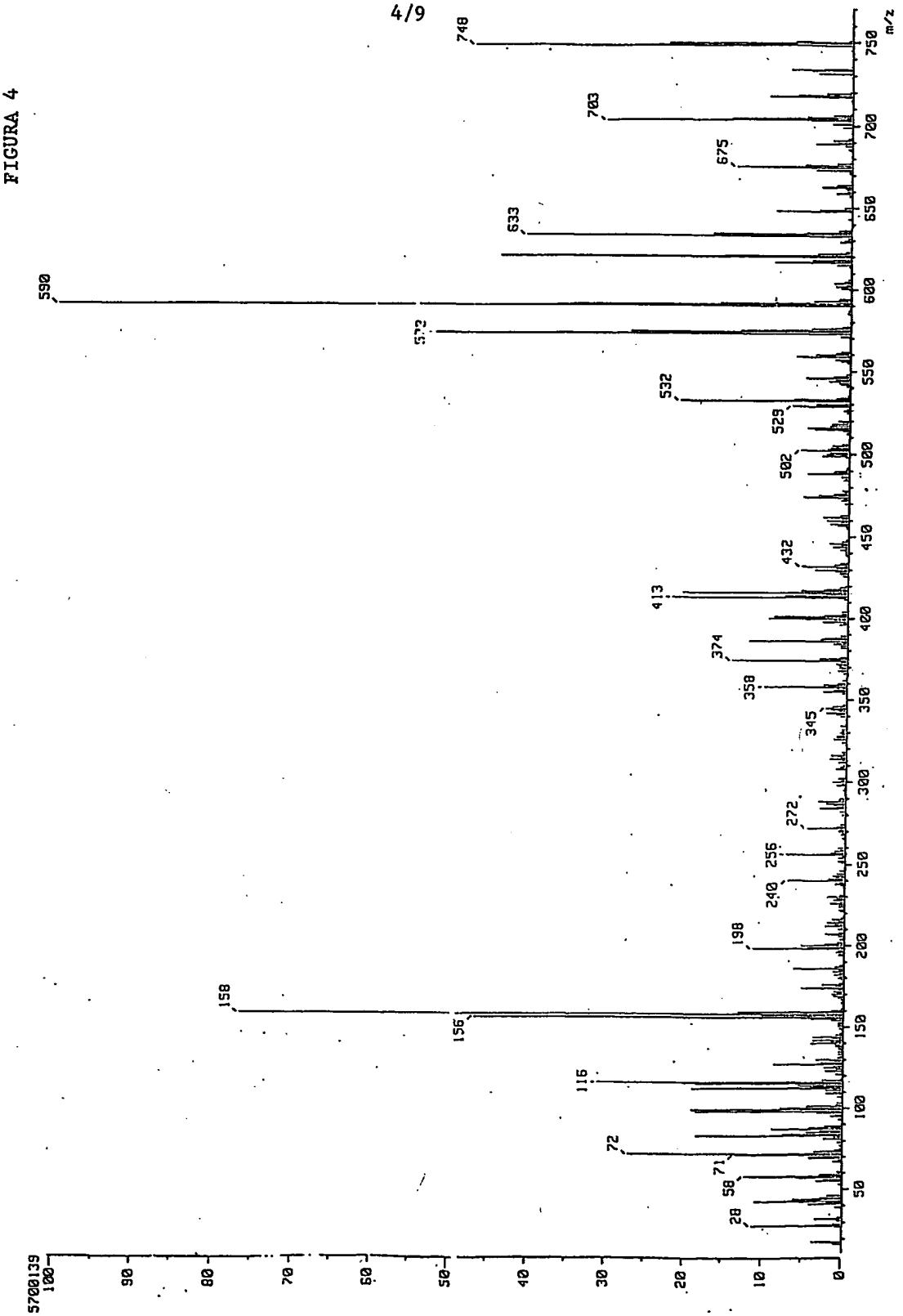
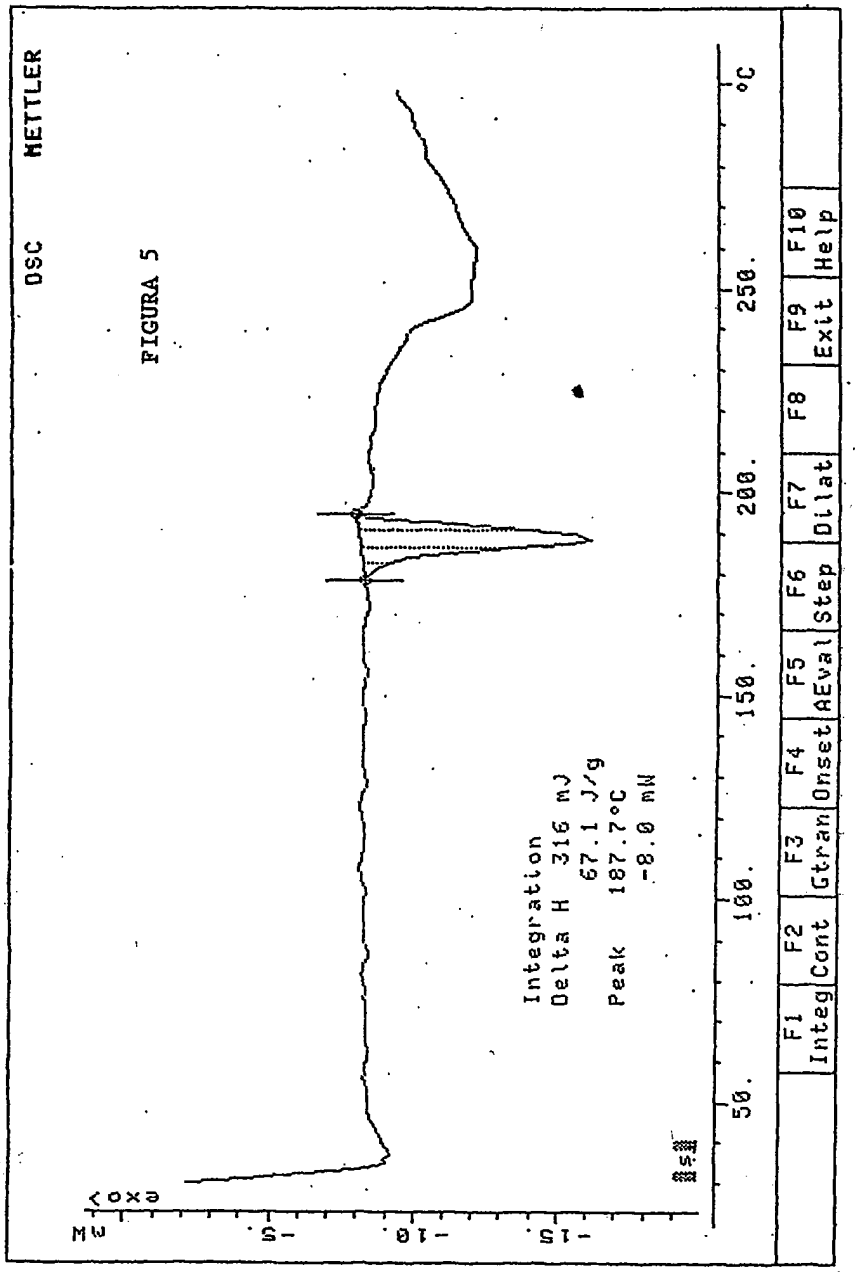

5700139
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
m/z
748
703
675
633
590
532
529
502
432
413
374
358
345
272
256
240
198
158
156
116
72
71
58
28

FIGURA 5


DSC METTLER
mW
exo ^
-5
-10
-15
Integration
Delta H 316 mJ
67.1 J/g
Peak 187.7°C
-8.0 mW
50.
100.
150.
200.
250.
°C
F1 Integ
F2 Cont
F3 Gtran
F4 Onset
F5 AEval
F6 Step
F7 Dilat
F8
F9 Exit
F10 Help

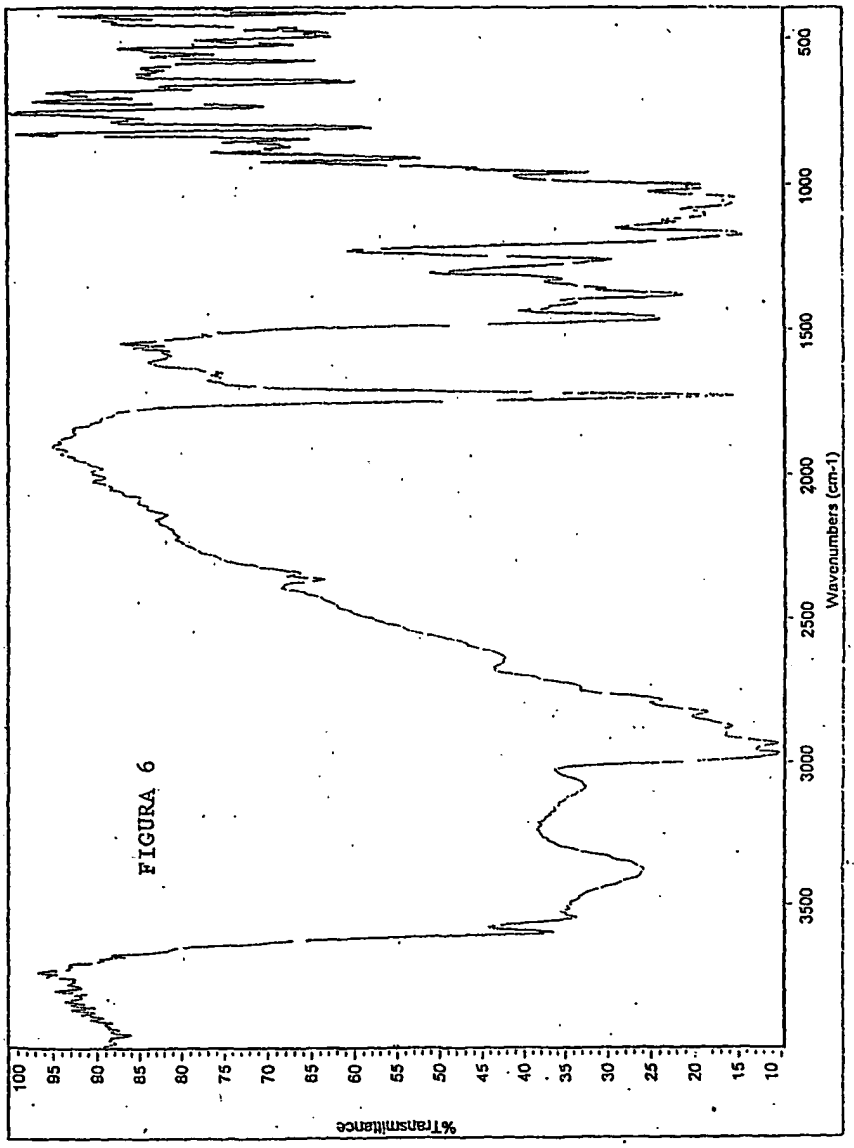

%Transmittance
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers (cm-1)

FIGURA 6

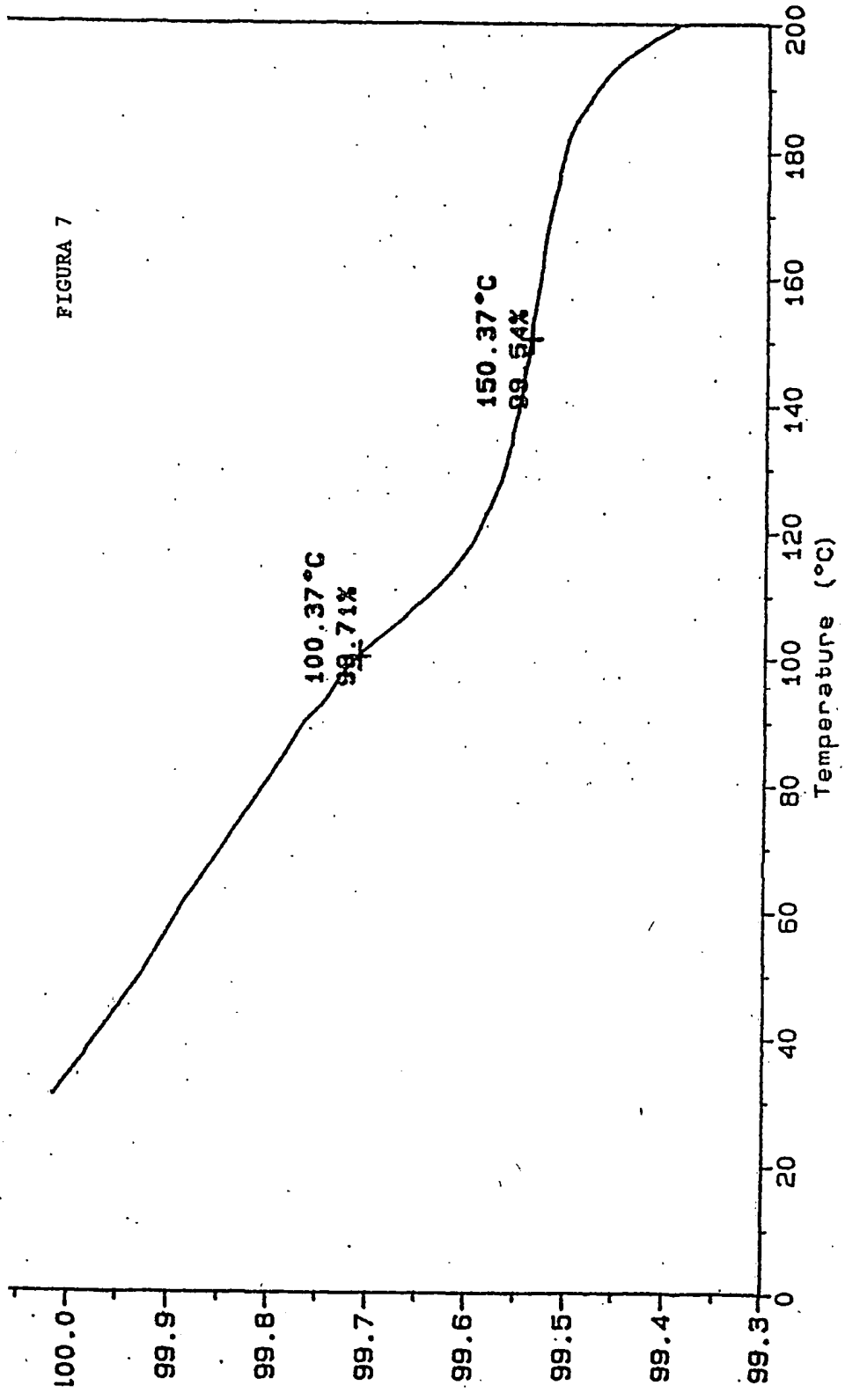

100.37°C
99.71%
150.37°C
99.54%
100.0
99.9
99.8
99.7
99.6
99.5
99.4
99.3
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Temperature (°C)

FIGURA 7

FIGURA 8

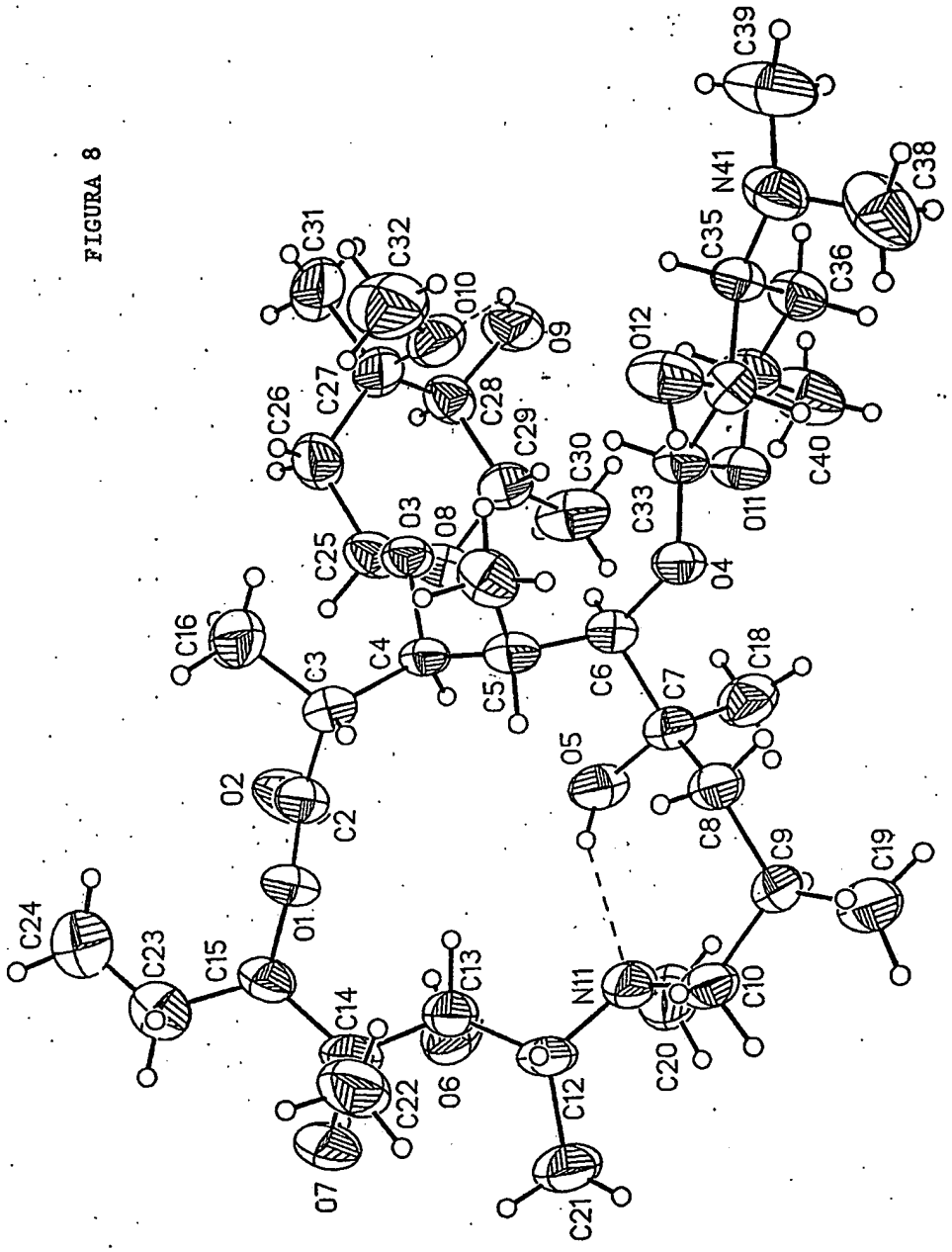
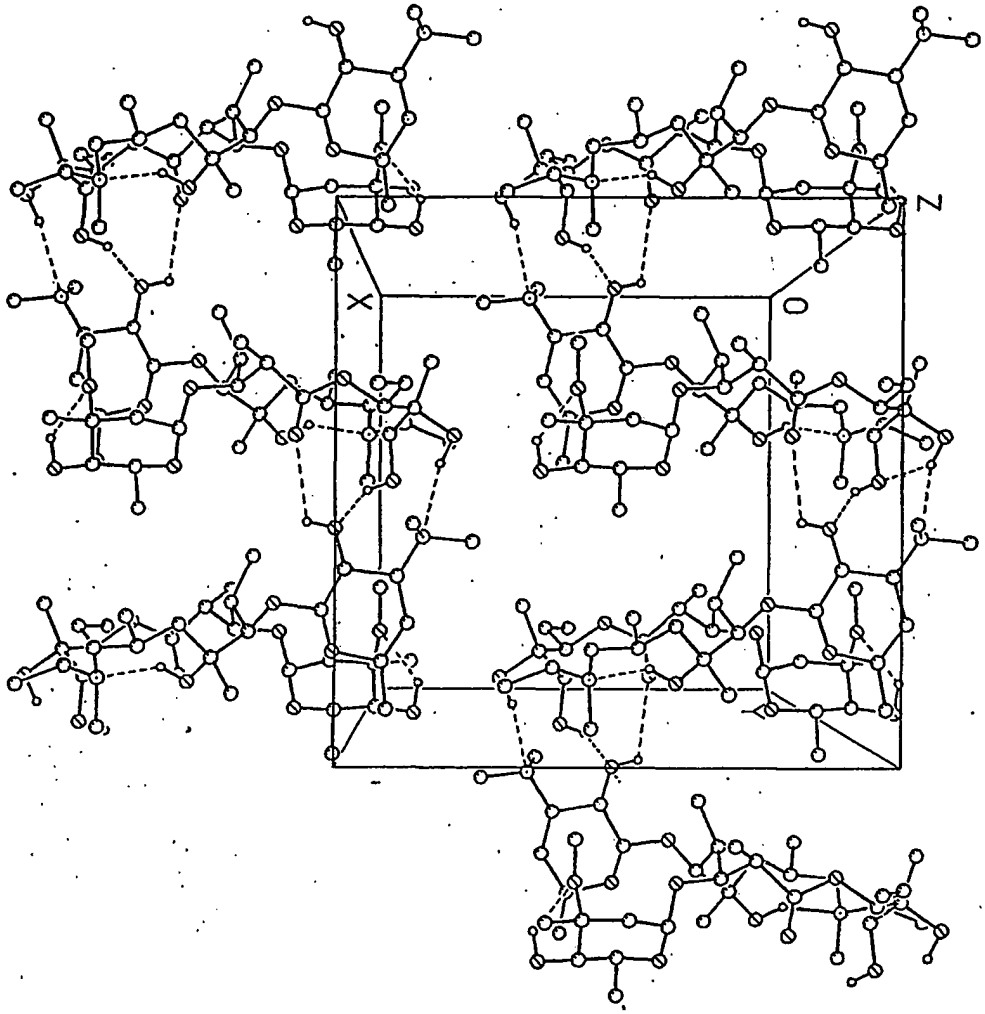

C39
N41
C38
C35
C36
C31
C32
O10
O9
O12
C27
C28
C26
C29
C30
C40
O11
C33
O3
O8
C25
O4
C16
C3
C4
C5
C6
C7
C18
O5
O2
C2
C8
C9
C19
C24
C23
C15
O1
C14
C13
N11
C10
C20
O6
C12
C22
O7
C21

FIGURA 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/MX00/00030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 267/00
US CL : 540/467, 468

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 540/467, 468

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EAST, CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,869,629 A (BAYOD JASANDA et al.) 09 February 1999, see Figure 1.	1-5
A	US 5,686,587 A (YANG) 11 November 1997, see column 7 and 8.	1-5
A	BAYOD-JASANADA et al. Synthesis of 9-deoxo-9a-aza- homoerythromycin A 11, 12-Hydrogen Borate and Azithromycin 11, 12-Hydrogen Borate. A New Procedure to Obtain Azithromycin Dihydrate. Journal of Organic Chemistry. 17 October 1997, Vol. 62, No. 21, pages 7479-7481, especially page 7479.	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 January 2001 (12.01.2001)	23 JAN 2001
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Mukund Shah Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)